Aus der Medizinischen Klinik E
der Universität Düsseldorf
Direktor: Prof. Dr. med. E. Zimmermann

Zur Bedeutung verschiedener Methoden zur Blutzuckerselbstkontrolle in der Behandlung des Diabetes mellitus

DISSERTATION

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

FRIEDRICH LEIDINGER

1980

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

"gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf"

Der Dekan
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf
gez.: Prof. Dr. Krüskemper

Referent
gez.: Prof. Dr. M. Berger
Korreferent
gez.: Prof. Dr. U. Kindler

Zur Bedeutung verschiedener Methoden zur Blutzuckerselbstkontrolle in der Behandlung des Diabetes mellitus

Inhaltsverzeichnis:

	Seite
1. Zusammenfassung	1
2. Bedeutung der Blutzuckerselbstkontrolle	2
3. Methoden zur selbständigen Messung des Blutzuckers	
3.1 Teststreifenfarbvergleich (semiquantitativ)	6
3.2 "Kapillarmethode"	7
3.3 Geräte zur Absorptionsmessung von Teststreifen	8
4. Eigene Untersuchung mit Glucochek	12
5. Fallbeispiel	15
6. Diskussion	16
7. Anhang	I
8. Literaturverzeichnis	V, VI, VII

1. Zusammenfassung

Die präzise Stoffwechseleinstellung des insulinbehandelten Diabetikers erfordert eine genaue Kontrolle des Blutzuckerspiegels. Bei bestimmten Patientengruppen reicht hierzu die Messung der Glukoseausscheidung nicht aus. In den letzten Jahren wird von der erfolgreichen Erprobung neuartiger Geräte zur selbständigen Blutzuckermessung durch den Patienten berichtet. Eine eigene von MTA vorgenommene Meßreihe mit Glucochek zeigt eine gute Übereinstimmung zu den Werten

eines klinischen Labors (N=450; r=0.93; durchschnittliche Abweichung des Glucochek vom Standard = 11.67%). Die Meßgenauigkeit ist für die Durchführung der Selbstkontrolle durch den Patienten ausreichend, was auch durch die Erfahrungen mit einer diabetischen Schwangeren bestätigt wurde.

2. Bedeutung der Blutzuckerselbstkontrolle

Nach verschiedenen Untersuchungen - SCHLIACK (1971)[18], MARKS u. Mitarb. (1971)[11] - ist die Prävalenz diabetischer Patienten in modernen Industrieländern Europas und Amerikas ständig im Steigen begriffen und erreicht einen Anteil von beinahe 2 Prozent der Bevölkerung, wozu sich noch ein weiteres Prozent klinisch nicht erfaßter Fälle addieren läßt. Mit der Einführung des Insulin in die Therapie zu Beginn der zwanziger Jahre (vgl. SCHULZ (1974)[19]) begann eine Entwicklung, die über eine immer günstigere Anpassung des Stoffwechsels des Diabetikers sowie der Behandlung der Folgeerkrankungen eine deutliche Verbesserung der Lebenserwartung besonders jugendlicher Diabetiker ermöglicht hat (MARBLE, A. (1974)[10]). Gleichzeitig ist es trotz vieler Bemühungen und Fortschritte in der Erforschung der Ätiologie der diabetischen Stoffwechselveränderungen immer noch nicht gelungen, eine zur vollständigen Heilung führende Therapie zu entwickeln.

In einer Übersicht über verschiedene therapeutische Wege im Experimentierstadium wie Pankreastransplantation, Inselzelltransplantation, künstliche beta-Zelle und den Einsatz von Somatostatin kommt RASKIN (1979)[17] zu dem Schluß, daß trotz aller vielversprechenden Fortschritte mit neuen Techniken eine "cure" des Diabetes mellitus nicht in Sicht ist. Der Grund hierfür mag zum einen in dem immer noch lückenhaften Wissen über Pathogenese und Pathophysiologie des Diabetes mellitus, zum anderen in den unbefriedigenden Ergebnissen der vorstehend angesprochenen Verfahren liegen.

Die Problemstellung in der Therapie des Diabetes mellitus hat sich in den Jahrzehnten seit der ersten Anwendung des Insulins umfassend verändert. Bis zum Beginn der Insulinära ging es vor allem um die Therapie des hyperglykämischen Komas, das in der Todesursachenstatistik der Diabetiker weit über die Hälfte ausmachte. Mit der Möglichkeit der Insulintherapie stieg die Lebenserwartung der Diabetiker beträchtlich, gleichzeitig aber auch trat in der Todesursachenstatistik immer mehr die Schädigung der Blutgefäße, vor allem der kleinen Arterien, in den Vordergrund. In der Joslin-Clinic, Boston/USA, starben in einem Zeitraum von 1960-68 76.6% der Diabetiker an Gefäßkrankheiten (MARBLE, A. (1974)[10]). Die diabetische Angiopathie als wichtigste Spätkomplikation ist somit das wichtigste Problem in der Therapie geworden.

CAHILL (1977)[4], PIRART (1978)[16] und TCHOBROUTSKY (1978)[24] wiesen in Studien, die sich auf die langjährige Beobachtung von Patienten stützten, auf einen Zusammenhang zwischen schlechter "control" des Diabetes und dem erhöhten Auftreten der vaskulären Komplikationen hin. Unter dem Wort "control" wird dabei sowohl die Kontrolle der für den Verlauf wichtigen Stoffwechselparameter (Blutzucker, Blutfette, Urinzucker, Aceton etc.) als auch die sich auf die Untersuchungsergebnisse stützende Adaptation der Einstellung verstanden. Der Einfluß von "control" auf Morbidität und Mortalität der Diabetiker wurde auch schon in der Betreuung diabetischer Schwangerer beobachtet, weswegen in einigen Handbüchern die frühzeitige Hospitalisierung zur besseren Überwachung des Schwangerschaftsverlaufs empfohlen wird (MEHNERT[12] S. 461 ff, BRUDENELL (1972)[3]).

Wie vorstehend erwähnt, stehen in absehbarer Zeit keine anderen Therapieverfahren als die derzeit erprobten Methoden zur Verfügung. Die Vermeidung von Spätkomplikationen ist also nur über eine Optimierung der Stoffwechselführung mit den derzeit verfügbaren Methoden zu erreichen. Dabei muß dem Patienten gleichzeitig eine möglichst unbeeinträchtigte Entfaltung seiner Persönlichkeit zugestanden und die ständig

schwankenden Anforderungen des Alltagslebens, die sich ja in der Variation der verschiedenen Stoffwechselprozesse niederschlagen, berücksichtigt werden. Dies vorausgesetzt ist einsichtig, daß der Weg zu einer optimalen "control" nicht über die ständige örtliche und zeitliche Bindung des Diabetikers an ein stationäres oder ambulantes Versorgungssystem führen kann, daß der Diabetiker vielmehr seine Behandlung - unter Einschluß der Anpassung der Insulindosis an seinen täglichen Bedarf - selbst in die Hand nehmen muß.

Voraussetzung für eine selbständige Dosisanpassung ist allerdings das Vorhandensein aktueller Daten über den jeweiligen Blutzuckerspiegel, die der Patient somit ebenfalls selbst gewinnen muß, indem er selbständig Messungen seines Blutzuckers und seiner Urinzuckerausscheidung vornimmt.

Die Messung der Urinzuckerausscheidung ist seit geraumer Zeit als Standarduntersuchung, die jeder Diabetiker regelmäßig an sich vornehmen sollte, Bestandteil einer rationalen Therapie geworden (MEHNERT u. Mitarb. (1974)[12] S. 153 ff).

WINTER u. Mitarb. (1979)[26] fand bei einer Untersuchung von Patientenharn mit der 2-Tropfen-Clinitest-Methode eine hohe Korrelation zwischen der gemessenen Glucosurie und den entsprechenden Blutglukosewerten.

In einigen Publikationen wurde allerdings die Urinzuckerbestimmung kritisiert. TATTERSALL (1979)[23] beurteilt die Urinuntersuchung als Mittel zur Selbstkontrolle als unbefriedigend, da sie keine Information über die Blutglukosekonzentrationsschwankungen unterhalb der Nierenschwelle liefern, wodurch der Patient eine glukosurie freie Stoffwechsellage mit jederzeit drohenden Hypoglykämien erkauft und eine strikte Führung ebenfalls nicht möglich ist. MALONE u. Mitarb. (1976)[9] konnte zeigen, daß oft große Unterschiede zwischen der aufgrund der Urinzuckerausscheidung zu vermutenden Hyperglykämie und dem tatsächlichen Blutzuckerspiegel bestehen. Ein ähnlicher Befund

wird von WALFORD (1978)[25] berichtet, der in einer Untersuchung im Vergleich von Urinzucker- und Blutzuckerselbstkontrolle bei Patienten mit stark schwankenden Blutzuckerwerten nur schlechte Korrelationen zur Urinzuckerausscheidung fand.

SÖNKSEN u. Mitarb. (1978)[21] haben bei einer ähnlichen Studie die Patienten befragt und bei 70% eine Bevorzugung von Blutglukosemessungen gegenüber der Urinkontrolle festgestellt.

Aus dem Vorstehenden läßt sich sagen, daß bei Patienten, deren Stoffwechseleinstellung trotz regelmäßiger Durchführung der Urinkontrolle nicht befriedigt, ferner bei Patienten mit besonderen Belastungen (Sportlern, Kraftfahrern, Schwangeren) die Ergänzung der gewonnenen Erkenntnisse durch eine Messung des Blutglukosespiegels notwendig ist. Die Anforderungen an hierzu in Frage kommende Methoden ergeben sich aus den Zielen der Selbstbehandlung des Diabetikers:

Die Methode sollte verläßliche und reproduzierbare Werte liefern, die dem Patienten sinnvolle Rückschlüsse auf Diät und Dosisadaptation ermöglichen, sie sollte in den unteren Meßbereichen hinreichend genaue Werte liefern, so daß die in der Differentialdiagnose eines Unwohlseins die Hypoglykämie mit Sicherheit erkannt werden kann; sie sollte jederzeit, unabhängig von Ort, Klima, festen Installationen etc. durchführbar sein; sie sollte mit relativ einfachen Mitteln ohne großen technischen Aufwand durchführbar sein, sie sollte finanziell vertretbar sein.

Im Folgenden werden verschiedene derzeit untersuchte Methoden vorgestellt und auch die Ergebnisse einer eigenen Untersuchung mit dem Glucochek referiert.

3. Methoden zur selbständigen Messung des Blutzuckers

3.1 Teststreifenfarbvergleich (semiquantitativ)

Bereits in den sechziger Jahren wurden Teststreifen entwickelt, die auf der Basis der Glukose - Oxidase - Methode eine orientierende Untersuchung über den Blutzuckerspiegel ermöglichten. Heute bieten zwei Hersteller solche Teststreifen an: Dextrostix von Ames und Haemoglucotest bzw. der verbesserte Haemoglucotest 20 - 800 von Boehringer/ Mannheim. Routinemäßig finden diese Teststreifen in der Klinik zur orientierenden Schnelldiagnostik unklarer Stoffwechselsituationen (Hyper- vs Hypoglykämie) Anwendung. Dabei kommen erfahrungsgemäß recht verläßliche Werte zustande. Die Genauigkeit der Messung auch mit dem Haemoglucotest 20 - 800, der nach Herstellerangaben in einem Bereich von 20 - 800 mg/dl Blutglukose verläßliche Werte reproduziert, ist allerdings besonders störanfällig, vor allem für Ablesefehler auf der Farbvergleichskala, zum einen wegen der fehlenden Konstanz der Lichtverhältnisse in dem Raum, wo die Untersuchung vorgenommen wird, zum anderen aber auch wegen einer nicht immer auszuschließenden Farbsehstörung der ablesenden Person, die somit den Farbumschlag von grau über verschiedene Grün- und Blaustufen nach Dunkelblau nicht mehr sicher beurteilen kann. Da gerade Diabetiker in besonderem Maße von Sehstörungen wegen der möglichen Entwicklung einer diabetischen Retinopathie betroffen sind, scheidet diese Methode als Routineuntersuchung zur Blutzuckerselbstkontrolle häufig aus. Dies mag auch der Anstoß zur Entwicklung der unten beschriebenen Ablesegeräte (Reflomat, Eyetone und Glucochek) gewesen sein, bei denen ein solcher Teststreifen mittels Absorptionsmessung quantitativ ausgewertet wird, und die Fehlermöglichkeiten einer subjektiven Farbbestimmung ausgeschaltet sind.

3.2 "Kapillarmethode"

KRITZ u. Mitarb. (1979)[8] berichten, daß Patienten geschult wurden, selbständig Blutproben aus der Fingerbeere zu gewinnen, in eine mit Hämolysereagenz vorbereitete Kapillare zu füllen und die über einen Tagesverlauf gewonnenen Proben in die Klinik zur Untersuchung zu schicken. Die Analyse des Blutzuckergehalts erfolgte dort weiter mit den üblichen Routinemethoden. Dabei wurde eine gute Korrelation von Patienteneigenabnahme und Abnahme durch Klinikpersonal gefunden, ebenfalls war die Zuverlässigkeit der Patienteneigenabnahme bei Wiederholung sehr gut. Wenn auch hierdurch eine bessere Einstellung der beteiligten Patienten zu erreichen war als vorher, so muß doch ein erheblicher Nachteil dieser Methode genannt werden: Dies ist sicher nicht ein Weg zu mehr Selbständigkeit für den Patienten, der vielmehr nach wie vor an ein klinisches Zentrum gebunden ist und vor allem nicht die unter Umständen ad hoc notwendigen Maßnahmen einer Diät- bzw. Dosisadaptation treffen kann, sondern lediglich a posteriore das selbstgewonnene Tagesprofil mit dem behandelnden Arzt diskutieren kann. Insofern ist nicht einzusehen, wieso die genannten Autoren den Vorteil ihrer Methode gegenüber der Selbstkontrolle des Blutzuckerspiegels durch den Patienten mittels Reflomat oder Eytone gerade unter "psychologischem Aspekt" definieren, da der Patient nicht mehr "beliebig oft und dabei allzuhäufig kontrollieren" könne. Die Überbewertung eines selbstgewonnenen Einzelwertes, die nach der genannten Methode ebenfalls ausgeschlossen sei, läßt sich durch entsprechende Schulung des Patienten genauso, wenn nicht besser vermeiden. Mittlerweile wurde von der Schweizer Niederlassung der Boehringer Mannheim AG ein Selbstkontrollset für Diabetiker entwickelt, das bis zu 20 heparinisierte Kapilletten und 10 mit Hämolyse - Reagens gefüllte Röhrchen incl. weiteres Zubehör enthält. Die Durchführung der Selbstkontrolle mit dieser Testbox wird inzwischen in der Schweiz propagiert (BELSER (1979)[1].

3.3 Geräte zur Absorptionsmessung von Teststreifen

Seit einigen Jahren sind verschiedene Hersteller medizinischer Apparate dazu übergegangen, Geräte zur Bestimmung des Blutzuckers für den Hausgebrauch zu entwickeln. Zur Zeit liegen über folgende Geräte Angaben vor:

Typ	Hersteller
Reflomat	Boehringer Mannheim
Eyetone	Ames
Hypocount	Hypoguard
Glucochek	Medistron

Das allen gemeinsame Meßprinzip beruht auf der Farbreaktion eines mit Glukoseoxidase beschichteten Teststreifens (Reflotest für den Reflomat, Dextrostix für die drei übrigen Geräte), die durch Messung der Absorption im reflektierten Licht des Meßapparates quantifiziert wird.

Nach Erprobung durch ausgewählte Patientengruppen kommen alle Autoren zu positiven Urteilen über die Verbesserung der Einstellung, Verringerung der Hospitalisierungsdauer und Steigerung der Patientenmotivation in Bezug auf Diät und Lebensführung ([14, 15, 20, 21, 25]).

WALFORD u. Mitarb. (1978)[25] untersuchten 69 Patienten, die an 241 Tagen selbständig Blutzuckerprofile mit dem Reflotest/Reflomat System erstellten. Der Meßbereich wird mit 3 - 20 mmol/l angegeben. Die Arbeitsweise des Geräts erfordert, daß der Patient nach dem Neueinschalten bzw. einer bestimmten Zeitdauer ständigen Gebrauchs neu geeicht werden muß. Unter den Teilnehmern waren 8 Schwangere, 6 Pat. mit schweren Komplikationen (Retinopathie, Nephropathie), 9 Pat. mit Neigung zu häufigen Hypoglykämien. Nur 2 Patienten konnten das Gerät nicht befriedigend handhaben und fielen aus der Wertung heraus. Im Vergleich bei 20 Patienten zu simultan

vorgenommenen Messungen mit dem Auto-Analyzer fand sich eine hohe Korrelation (r=0.96). Dagegen war die Übereinstimmung zwischen selbstabgenommenen Durchschnittswerten und in der Klinik zu Kontrollzwecken erhobenen Werten schlecht (r=0.37 für Nüchternglukose; r=0.41 für den durchschnittlichen Morgenwert). Die in der Klinik erhobenen Werte waren jeweils deutlich höher, als die der Eigenmessungen. Bei gleichzeitig durchgeführten Urinzuckerkontrollen wurde bei den Patienten mit normaler Nierenschwelle eine gute Übereinstimmung mit der Blutzuckerselbstkontrolle gefunden. Bei Patienten mit starken Blutzuckerschwankungen war die Korrelation weniger gut. PEACOCK u. Mitarb. (1979)[14] benutzten den Reflomat bei der Überwachung von 25 diabetischen Schwangeren mit insgesamt 4247 Messungen. Die Patientinnen, bis auf eine insulinbedürftig, führten die Blutentnahme, Bestimmung mit dem Reflomaten und Eichung des Geräts nach vorangegangener Unterweisung selbständig durch. Patientinnen mit guter Kontrolle erstellten 14tätig im letzten Trimenon 2-3mal wöchentlich ein Tagesprofil. Bei schlechten Ergebnissen wurde die Behandlung angepaßt und die Messungen so lange wiederholt bis gute Kontrollwerte vorlagen. Bei 79 Kontrollmessungen mittels klinischer Labormethoden fand sich eine gute Korrelation zur Selbstkontrolle (r = 0.86). Die Hospitalisationsdauer lag bei 22 Tagen im Durchschnitt. Das durchschnittliche Gestationsalter bei Entbindung war 37 Wochen, das durchschnittliche Geburtsgewicht 3200 g. 8 Babys lagen über der 90. Gewichts-Perzentil für das Gestationsalter.Nur in fünf Fällen kam es zu leicht beherrschbaren Hypoglykämien, in 12 Fällen entwickelte sich ein Ikterus, davon einer wegen Rh-Inkompatibilität, in drei Fällen wurden kongenitale Mißbildungen beobachtet; alle überlebten die Neugeborenenperiode.

SÖNKSEN u. a. (1978)[21] versuchten von 1975 - 78 den Eyetone-Messapparat an 64 Patienten, anfänglich nur

Schwangeren, später aber auch anderen Patientengruppen. 36 Patienten waren in der Lage, ihre Kontrollwerte durch Anpassung der Behandlung zu verbessern. Bei im wesentlichen unveränderter durchschnittlicher totalen Insulindosis/Patient/Tag kam es zu deutlichen Veränderungen in der Art und Häufigkeit der jeweilig verabreichten Insulindosis. 55% der Patienten, die selbst die Behandlung veränderten, wechselten die Insulinsorte. Alle Pat. mit nur einer Injektion täglich vor Beginn der Selbstkontrolle (6.14%) wechselten zu 2 Injektionen täglich. Die Benutzer erstellten unabhängig von der individuellen Benutzungsdauer im Schnitt über 2 Messungen täglich. 43% erstellten mehr als 100 Messungen, 23% mehr als 200, 15% mehr als 300, 9% mehr als 400.In einem Fragebogen, der von 50 Patienten beantwortet wurde, fand sich bei 80% Zustimmung zur Blutzuckereigenuntersuchung mit dem beschriebenen Gerät, keiner hielt die Maßnahme für wirkungslos; 6 beklagten sich über schmerzende Finger, wobei diese Patienten zu der Gruppe mit eher geringer Untersuchungsfrequenz gehörten. Lediglich 10 Patienten wollten wieder zur alleinigen Urinzuckerkontrolle zurückkehren.

PETERSON u. Mitarb. (1979)[15] untersuchten 10 Patienten über 8 Monate in ambulanter Behandlung mit dem Eyetone-Apparat. Sie fanden einen signifikanten Abfall des als Kriterium der Stoffwechsellage gemessenen Hämoglobin A_{1c} von durchschnittlich 10.3 zu 7.6%, eine hohe Korrelation des Hb A_{1c} mit den gemessenen Blutzuckerwerten ($r=0.86$) ein Abfall des durchschnittlich gemessenen systolischen Blutdrucks um 10 mm Hg. Bei drei Patienten mit pathologischen Veränderungen der Nervenleitgeschwindigkeit hatte sich der entsprechende Befund bei Beendigung der Studie normalisiert. Die Übereinstimmung der von den Patienten gemessenen Werte mit klinischen Untersuchungsergebnissen wurde nicht gemessen. Dasselbe gilt auch für die Studie von SKYLER u. Mitarb. (1978)[20], die ebenfalls das Eyetone-Gerät an 32 Patienten untersuchten. Darunter waren Schwangere (n=9), ein dialysebedürftiger,

chronisch niereninsuffizienter Patient, drei Patienten mit abnorm hoher oder niedriger Nierenschwelle, zwei mit epileptischen Anfällen, die übrigen mit mehr oder weniger labiler Stoffwechsellage. Bei fast allen Schwangeren und zwei weiteren Patienten konnten über einen längeren Zeitraum normale Nüchtern- und präprandiale Blutzuckerwerte erzielt werden. Die Blutzuckerselbstkontrolle sei in allen, mit Ausnahme von zweien, durchführbar gewesen und habe zu einer Verbesserung der Führung des Stoffwechsels geführt.

Während die beiden voranstehend besprochenen Geräte an einen festen Netzanschluß gebunden und daher nicht an beliebig vielen Orten einsetzbar sind, wurden in letzter Zeit zwei neue Geräte im Taschenrechnerformat vorgestellt, die nach dem selben Prinzip arbeiten, jedoch durch Batteriebetrieb überall zum Einsatz kommen können: Hypocount und Glucochek. In einer Untersuchung der zur Zeit in Großbritannien auf dem Markt erhältlichen Geräte Glucochek, Hypocount, Eyetone und Reflomat im Vergleich zu einem klinischen Routineverfahren (Beckman Glucose Analyzer) finden BORTHWICK und ROSS (1979)[2] bei der Analyse von je 20 Messungen derselben Lösung folgende durchschnittliche Glukosekonzentrationen:

	$\bar{x}$ (mmol/l)	s
Beckman	15.4	0.17
Glucochek	13.4	2.55
Hypocount	11.3	1.57
Eyetone	11.8	1.84
Reflomat	15.7	0.25

Die Autoren sahen daraus nur bei der Reflomatmethode eine hinreichende Genauigkeit gegeben.

DAY und Mitarbeiter (1979)[6] berichten jedoch bei einem anders aufgebauten Experiment mit dem Hypocount von einer ausreichenden Genauigkeit im Vergleich mit dem Beckman Analyzer:

Bei der Untersuchung von heparinisierten Blutproben aus drei verschiedenen Konzentrationsbereichen (3.8 - 10.7 - 14.7 mmol/l) mit je einem aus 25 zufällig auswähltem Gerät zeigten sie, daß für die niedrige Probe eine Meßgenauigkeit von ± 1.1 mmol/l für alle 25 Messungen eingehalten wurde, beim mittleren Meßbereich fielen nur 2 Messungen aus der vorgegebenen Toleranz von ± 2.0 mmol/l und bei dem hohen Meßbereich fielen ebenfalls 2 Messungen aus dem Toleranzbereich von ± 3.0 mmol/l.

SÖNKSEN und Mitarbeiter (1979)[22] testeten neun Prototypen des Glucochek im praktischen Gebrauch durch 11 Patienten, die bereits an einer vorausgegangenen Studie mit dem Gerät Eyetone teilgenommen hatten. Bei 187 Blutuntersuchungen im Bereich von 0.5 - 23 mmol/l war die Korrelation zur gleichzeitig vorgenommenen enzymatischen Untersuchung sehr gut (r = 0.95), die Regressionsgleichung lautete y = 0.99x-0.04. Im Vergleich zu ebenfalls vorgenommenen Kontrollen mit dem Eyetone-Gerät war die Korrelation noch höher (r = 0.97). Die Haltung der Patienten zu dem neuen Gerät sei sehr positiv gewesen.

4. Eigene Untersuchung mit Glucochek

Diese sehr unterschiedliche Bewertung der Meßgenauigkeit der neuen Geräte sowie die Unsicherheit der Kriterien, die sinnvollerweise an die Genauigkeit gelegt werden sollten, regten eine eigene Untersuchung des Glucochek im Vergleich zu einer klinischen Routinemethode (Auto-Analyzer von Technicon) an.

Drei Geräte, die vom Hersteller für diese Studie zur Verfügung gestellt worden waren, wurden von drei Medizinisch-Technischen Assistentinnen zu je 50 Blutuntersuchungen im Routinebetrieb der hiesigen Klinik für Stoffwechselerkrankungen parallel zur

Glukosebestimmung nach der üblichen Labormethode verwendet, So führte jede MTA mit jedem der drei Geräte je 50 Messungen aus, wodurch insgesamt je 450 paarweise Messungen mit dem Glucochek bzw. dem Auto-Analyzer zustande kamen. Abgesehen von einem defekten Ladegerät für die wiederaufladbaren Batterien des Gerätes, das ausgetauscht werden mußte, funktionierten die drei Apparate ohne Ausfälle. Die Glukosekonzentration der untersuchten Proben lag zwischen 40 und 400 mg/dl. Zusätzlich wurde noch eine Meßreihe mit 27 Messungen bei Blutzuckerwerten im Bereich von 41-92 mg/dl durchgeführt ("Hyporeihe").

Die Analyse der gewonnenen Daten ist in Tabelle I (Anhang) wiedergegeben. Zunächst wurden alle 450 Meßpaare insgesamt ausgewertet (Zeile 1), danach die Ergebnisse aller Geräte und aller MTA's getrennt nach den vom Auto-Analyzer gemessenen Konzentrationsbereichen (Zeilen 2 bis 5); hierbei lagen 125 Werte unter 100 mg/dl (einschl.), 145 lagen in einem Bereich von 101 - 150 mg/dl, 77 lagen zwischen 151 - 200 mg/dl und 103 darüber. Bei der Untersuchung der verschiedenen Konzentrationsbereiche wurde nicht die durchschnittliche prozentuale Abweichung der Glucochekwerte (x-Werte) vom Standard (y-Werte), sondern die durchschnittliche Abweichung in mg/dl, deren Standardabweichung sowie die obere Grenze des Konfidenzintervalls für die durchschnittliche Abweichung der x-Werte von den y-Werten. Dies entspricht dem Wert den die durchschnittliche zu erwartende Abweichung des Glucochek vom Auto-Analyzer in 99 von Hundert Fällen nicht überschreitet. In den darunter liegenden Zeilen finden sich die Ergebnisse der Auswertung der Meßwerte, die von den drei MTA's mit je einem Gerät sowie von jeder MTA mit allen drei Geräten erstellt wurden.

Die folgenden Parameter wurden ausgewertet:
Für alle 450 Meßwertepaare, sowie getrennt nach den vom Auto-Analyzer gemessenen Konzentrationsbereichen, getrennt nach den Werten der einzelnen Geräte (A, B, C) und nach den

Werten der einzelnen MTA (X, Y, Z) wurden die Koeffizienten der Gleichung der jeweiligen Regressionsgeraden $y = a + bx$, das Bestimmtheitsmaß r^2 und die prozentuale Abweichung der Glucochekwerte (x - Werte) vom Auto-Analyzer (y - Werte).

Bei der Durchsicht der Daten findet sich in der Gesamtanalyse eine recht hohe Korrelation ($r = 0.93$), aus dem errechneten Bestimmtheitsmaß $r^2 = 0.87$ läßt sich der Prozentsatz ermitteln, mit dem die Varianzen der mittleren Messwerte des Glucochek durch die Varianzen der Mittelwerte des Analyzers bedingt sind, nämlich 87%. Die durchschnittliche Meßabweichung betrug 11.67%. Bei der Untersuchung der verschiedenen Konzentrationsbereiche sind die Werte erwartungsgemäß differenzierter, die Analyse der Abweichung vom Standard zeigt jedoch relativ geringe Werte in den unteren und mittleren Bereichen ($\bar{d} = 6.54$ bzw. 3.36 bzw. 9.53 mg/dl), nach Addition der zweifachen Standardabweichung ($\bar{d} + 2s$) ergibt sich der Wert, den die Abweichung in über 97% nicht überschritt (32.73 bzw. 45.36 bzw. 46.91 mg/dl). Um eine Prognose über die Schwankungen des durchschnittlichen Meßfehlers zu ermöglichen, wurde die obere Grenze des Konfidenzintervalls für 99 von Hundert Fällen ermittelt; sie gibt den Wert in mg/dl an, den der durchschnittliche Meßfehler nicht überschreitet: 9.57 bzw. 7.86 bzw. 15.13 mg/dl. Die entsprechenden Parameter für den oberen Meßbereich liegen nicht so günstig ($\bar{d} = 12.39$; $\bar{d} + 2s = 106.87$; $\bar{d}max = 24.52$), jedoch ist eine Ungenauigkeit, die im Schnitt 24.52 mg/dl in einem Konzentrationsbereich über 200 mg/dl nicht überschreitet und die in Einzelwerten, von Ausnahmen abgesehen, nicht größer als 100 mg/dl wird, für den gedachten Zweck vermutlich zu tolerieren. In der Hyposerie war die Abweichung des Glucochek vom Analyzer sogar kaum noch von Belang; $d=1.52\%$, $s_d=4.04\%$.

Der Vergleich der Messungen der MTA untereinander zeigt auffallende Unterschiede in der Genauigkeit (MTA X hat einen Fehler von 6.66%, MTA Y 14.72% und MTA Z 13.65%). Dieser Unterschied war hochsignifikant ($p < 0.001$). Die überdurchschnittliche Präzision einer MTA gegenüber ihren Kolleginnen läßt vermuten, daß die Genauigkeit des Gerätes weniger von der Meßmethode, als von der Handhabung des Gerätes durch seinen Benutzer abhängt.

Zur Erläuterung der Beziehung zwischen der Messung mit Glucochek und dem Auto-Analyzer sind verschiedene Regressionsgeraden für die jeweiligen Konzentrationsbereiche und ein Diagramm, das die durchschnittliche Abweichung und das zugehörige obere Konfidenzintervall veranschaulicht, gezeichnet worden (Anhang).

5. Fallbeispiel

Inzwischen können wir auch von den Erfahrungen berichten, die eine 33 Jahre alte diabetische Schwangere mit der Blutzuckerselbstkontrolle mittels Glucochek gemacht hat. Nach zwei früheren Schwangerschaften handelte es sich um die erste Schwangerschaft bei Diabetes, der bei der Patientin seit 4 Jahren bekannt war.

Die Patientin stellte sich erstmalig in der 10. Schwangerschaftswoche in unserer Diabetikerambulanz vor. Während eines vierzehntägigen stationären Aufenthaltes lernte sie unter anderem die Durchführung der Urinzuckerausscheidung mittels der 2-Tropfen Clinitestmethode, die sie von nun an regelmäßig durchführte. In der 24. Schwangerschaftswoche war sie erneut zur Verbesserung der Stoffwechselkontrolle drei Tage lang in stationärer Behandlung.

Ab der 20. Schwangerschaftswoche führte die Patientin selbständig Blutzuckermessungen mit Glucochek durch und erstellte aus vier Messungen Tagesprofile (7.00 Uhr, 11.00 Uhr, 14.00 Uhr, 18.00 Uhr). Dies führte sie bis zur Entbindung in der 39. Woche durch und dokumentierte die Werte in ihrem

Clinilogbuch. Außer an den genannten 17 Tagen waren keine weiteren stationären Behandlungen nötig. Die Entbindung in der Klinik verlief spontan und komplikationslos. Das Kind, ein 2450 g schweres Mädchen, war bis auf eine ursächlich nicht geklärte Gerinnungsstörung vollkommen gesund.

In der Abbildung 3 (Anhang) sind die Durchschnittswerte der im Tagesverlauf gemessenen Blutglukosekonzentrationen zu sehen. Von 300 Messungen während der letzten 75 Tage der Schwangerschaft, lag kein Wert über 150 mg/dl, die Mittelwerte liegen 72.0 mg/dl und 103.47 mg/dl. Während des gesamten Kontrollzeitraums war die Patientin glucosuriefrei.

6. Diskussion

Neben der routinemäßigen Selbstkontrolle der Urinzuckerausscheidung des Diabetikers sehen einige Autoren in der Einführung der Selbstkontrolle des Blutzuckerspiegels vor allem für bestimmte Patientengruppen eine sinnvolle Verbesserung der Stoffwechselkontrolle. TATTERSALL (1979)[23] weist darauf hin, daß Ärzte selbst die Einstellung und Führung diabetischer Patienten in der Klinik ohne Messung des Blutglukosespiegels für unmöglich halten und es logisch erscheine, daß auch Patienten sich besser regeln könnten, wenn sie in der Lage wären, ihren Blutzucker im Alltag zu messen. Derselbe Autor listet die Vorteile der Blutzuckerselbstbestimmung wie folgt auf:

- Sie gibt Informationen über das Ausmaß der Blutzuckerschwankungen, während der Patient seinem normalen Leben nachgeht.
- Sie erlaubt dem behandelnden Arzt aufgrund solider Informationen die Therapie, wenn nötig per Telephon, zu verändern; eine Hospitalisation zur Einstellung ist nicht länger notwendig.

- Die Patientenmotivation nimmt zu; der Patient wird immer mehr zum aktiven Partner des Arztes.
- Weitere positive Effekte sind eine Stärkung des Selbstvertrauens und emotionale Ausgeglichenheit.

Die Auswirkungen der selbständigen Blutzuckeruntersuchung auf das Verhalten und psychische Verfassung der Patienten wird von allen Autoren, die dieses berücksichtigt haben, als positiv beurteilt.

PEACOCK u. Mitarb. (1979)[14], die 25 diabetische Schwangere weitgehend zu Hause in ihrer gewohnten Umgebung beließen, was ja erst durch die Möglichkeit der engmaschigen Selbstkontrolle in Alternative zur sonst empfohlenen präventiven Klinikbehandlung (BRUDENELL (1972)[3]) durchführbar wurde, fand, daß die Methode von den Patientinnen in hohem Maße akzeptiert wurde. Lediglich eine Patientin lehnte eine so häufige und spezifische Überwachung ab. Die intensive und individuelle Unterweisung des Patienten war zwar Voraussetzung für das Erreichen genauer Meßergebnisse, aber von den meisten Patienten sei die Technik schnell erlernt worden. Die so gewonnenen Erkenntnisse wurden von den beteiligten Ärzten und den Patienten als unschätzbar bewertet, das Verständnis und die Motivation der Patienten in Bezug auf ihre Krankheit wurden größer.

SÖNKSEN[21] und seine Mitarbeiter hatten in der 2. Jahresstudie mittels Fragebogen die Reaktionen der Patienten untersucht. Die große Zustimmung von 80% der Patienten zur Blutzuckerselbstkontrolle erklärt SÖNKSEN in dem Beispiel, das ein Patient angeführt habe:

Die Anpassung der Insulindosis aufgrund der Urinzuckerausscheidung ist, als wenn man ein Auto mit einem Geschwindigkeitsmesser, der nur oberhalb 70 Meilen pro Stunde anzeigt, in einer Straße mit Geschwindigkeitsbegrenzung von 30 m.p.h. fahren müßte.

Das angesprochene Beispiel nimmt Bezug zur Problematik der

Nierenschwelle, für Glukose, die ja erst bei einer länger dauernden Hyperglykämie zum Auftreten von Glukose im Urin führt. Die Möglichkeit, Schwankungen unterhalb der Nierenschwelle festzustellen, bedeutet offensichtlich eine Zunahme von Sicherheit für den Patienten, der nicht länger auf eine indirekte und zeitlich verzögert eintretende Reaktion als Meßobjekt angewiesen ist. Die direkte Meßmöglichkeit der Blutglukose,eines für den Patienten lebenswichtigen Parameters, ist offensichtlich der Grund für die von den Autoren einhellig geschilderte Zustimmung der Betroffenen.

Der im deutschen Sprachraum häufig geäußerte Einwand, die Blutzuckerselbstkontrolle führe zur "Neurotisierung" der Patienten, so geschehen auf dem 1. Symposion der Deutschen Diabetes Gesellschaft[7], ist in diesem Zusammenhang unverständlich. Diese Behauptung wird durch nichts belegt, sie widerspricht sogar den voranstehend geschilderten Erfahrungen. Im Gegenteil ist die Frage zu stellen, wie neurotisch eigentlich die Beziehung zwischen einem Diabetiker und seinem Arzt ist, wenn dieser wie ein Kind den Anweisungen seines Arztes folgen, jener wie ein autoritärer Vater jeden Schritt seines Patienten lückenlos verfolgen muß. Daß das Arzt-Diabetiker-Verhältnis gewisse Neurotizismen beinhaltet kann wohl niemand verneinen; der Ausweg aus diesem Dilemma kann jedoch nur über eine Förderung der Selbständigkeit und Unabhängigkeit des schwächeren Partners, des Diabetikers, führen.

Wie steht es aber mit der Praktikabilität der Blutzuckerselbstkontrolle?

Das Ziel der optimalen Diabetestherapie ist eine Verlängerung der Lebenserwartung bis zu ihrer annähernden Angleichung an den Durchschnitt der Bevölkerung; dies ist bis heute noch nicht erreicht (CONSTAM (1965)[5]). Dabei sterben über drei Viertel an den Folgekrankheiten der diabetischen Stoffwechselstörung, deren Häufigkeit, wie oben erwähnt wurde (4, 5, 16), durch eine möglichst dichte Kontrolle der Stoffwechsel-

lage und entsprechende kombinierte Therapie deutlich gesenkt wurde. Ob die Blutzuckerselbstkontrolle in diesem Zusammenhang einen tatsächlich meßbaren positiven Effekt auf Morbidität und Mortalität unter den diabetischen Patienten hat, läßt sich also mit letzter Sicherheit erst in einigen Jahrzehnten feststellen.

Dagegen lassen sich schon jetzt Tendenzen erkennen, die zugunsten der neuen Selbstkontrolle sprechen. Am besten sind hier die Ergebnisse von PEACOCK u. Mitarb.[14], die in der Einführung der Blutzuckereigenmessung in der Betreuung diabetischer Schwangerer einen großen Erfolg sehen. Gegenüber Stoffwechselgesunden treten bei diabetischen Schwangeren eine Toxikose 4 bis 5 mal häufiger (in 10 bis 48% der Fälle), Aborte mehr als doppelt so häufig auf (in 15 - 22%). Die perinatale Sterblichkeit wird mit 3 - 9 mal so häufig (bei 15 - 46.1% der Fälle), das Auftreten von tödlichen Mißbildungen 5 - 9 mal häufiger (in 1,8 - 2,8%) und die Entwicklung sogenannter "Riesenkinder" 10 - 25 mal so häufig (in 20 - 50%) als beiGesunden angegeben (DITTMAR u.a. in MEHNERT u. SCHÖFFLING (1974)[12] S. 461 ff). Demgegenüber müssen die Ergebnisse von PEACOCK als eine deutliche Verbesserung der Chancen für die Schwangere und ihr Kind angesehen werden. Das relativ geringe Kollektiv von 25 Schwangerschaften läßt sicher noch keinen tragfähigen Vergleich mit den bisherigen epidemiologischen Daten zu, doch ist bemerkenswert, daß die Schwangerschaften in allen 25 Fällen ohne Verlust des Babys und ohne das erhöhte Auftreten einer Gestose - die lediglich in drei Fällen auftrat, davon in zweien durch eine bereits bestehende Proteinurie erwartet - erfolgreich beendet wurde. Die in drei Fällen aufgetretenen Fehlbildungen liegen in ihrer Häufigkeit in dem sonst zu erwartenden Bereich von 4.1 - 10%. Die Autoren selbst erklären dies damit, daß nur bei wenigen Patientinnen die Selbstkontrollen vor der 14. Schwangerschaftswoche einsetzten. In den Fällen, wo auch während des ersten Trimenons die Selbstkontrolle einsetzte, war die Stoffwechselführung ebensogut wie im zweiten Trimenon.

Es bleibt jedoch die Frage, ob die zur Durchführung der Selbstkontrolle angebotenen Geräte exakt genug und doch einfach zu handhaben sind. Vier Geräte, zwei netzabhängige Tischapparate (Reflomat, Eyetone) und zwei im Taschenrechnerformat (Hypocount, Glucochek) sind in dieser Untersuchung erwähnt; mit einem Apparat (Glucochek) wurde eine eigene Meßreihe durchgeführt. Während einige Untersucher gute bis sehr gute Übereinstimmungen mit üblichen klinischen Routinemethoden fanden ([14, 15. 20, 21, 25]), finden BORTWICK und ROSS (1979)[2] in einem Vergleich aller vier Geräte mit einem Beckman Auto-Analyzer lediglich für den Reflomat eine gute Übereinstimmung. In den anderen drei Geräten waren die Abweichungen nach Meinung der Autoren so groß, daß diese für den Patienten unbrauchbar seien. Dem widerspricht der in der Erprobung an Patienten gefundene Erfolg der voranstehend referierten Untersuchungen. Auch die in der eigenen Meßreihe gewonnenen Daten lassen einen so negativen Schluß nicht zu. In keinem Fall waren die im Vergleich zum Technicon-Analyzer gemessenen Unterschiede so groß, daß tendenziell falsche Schlußfolgerungen daraus hätten gezogen können. Es fällt auf, daß eine der drei MTA, die die Messungen vorgenommen haben, signifikant bessere Ergebnisse als ihre Kolleginnen erreicht hat ($p < 0.001$). Dies läßt die Vermutung zu, daß die Genauigkeit der Messung in weitem Maße von der Präzision abhängt, mit der der Benutzer die recht komplizierte Gebrauchsanweisung befolgt. Eine besonders empfindliche Fehlerquelle mag in der genauen Einhaltung der für die Peroxidasereaktion benötigten Zeitdauer liegen. Diese beträgt genau 60 Sekunden.

DE NOBEL (1979)[13] konnte in einer vergleichenden Untersuchung der im Glucochek verwendeten Dextrostix gegenüber den Reflotest-Streifen zeigen, daß Dextrostix nach einer Lagerung bei Raumtemperatur von 1-2 Stunden nur noch etwa die Hälfte des Ausgangswertes anzeigten, während Reflotest wesentlich stabiler war (nach 2 Stunden nur 2.7% Abweichung).

Der Glucochek und Hypocount besitzen zur Erleichterung der genauen Zeiteinhaltung eine in das Gerät integrierte Zeit-

messung, die den Ablauf dieser Zeit durch ein Signal meldet. Weiterhin dürfte die Motivation eines Diabetikers, genaue Ergebnisse mit seinem Blutzuckermeßgerät zu erzielen, größere Bedeutung bekommen, als die Motivation einer Laborantin, die ihre tägliche Routine absolviert.

Die gute Handhabung des Glucocheks hat sich in der Erprobung an einer diabetischen Schwangeren (Fallbeispiel) erwiesen. Ohne Probleme hat die genannte Patientin über beinahe fünf Monate täglich bis zu vier Messungen vorgenommen. Die Auswertung der so gewonnenen Tagesprofile der letzten 75 Schwangerschaftstage (300 Messungen) zeigt ein nahezu normoglykämisches Bild. Der Patientin blieb darüberhinaus ein langdauernder Krankenhausaufenthalt erspart. Nach Mitteilung der Patientin hat sie sich mit dem Gerät ausgesprochen sicher gefühlt und auch selbständig Veränderungen ihrer Insulindosis vorgenommen. Die Blutzuckerselbstkontrolle hat ihr so gut gefallen, daß sie sie auch nach der Schwangerschaft fortführen will.

Die bisherigen Ergebnisse mit der Blutzuckerselbstkontrolle lassen somit die Schlußfolgerung zu, daß vorbehaltlich der Ergebnisse einer Langzeitstudie, die Blutzuckerkontrolle mittels durch den Diabetiker selbst durchzuführenden Messungen eine wertvolle Ergänzung in der Führung des Patienten darstellt. Sie ist jedoch gebunden an eine sorgfältige Schulung des Patienten. Die bislang noch nicht ausreichende Erfahrung im Gebrauch der neuen Meßapparate läßt sie vorläufig auf bestimmte Gruppen von Patienten beschränkt sein. Dazu gehören sicher diabetische Schwangere sowie alle Patienten, die mit den bisherigen Methoden der Selbstkontrolle nicht ausreichend gut eingestellt sind und die geistig in der Lage sind, die Technik der Blutzuckerselbstkontrolle zu erlernen und zu praktizieren.

Tabelle I

Ergebnisse im Vergleich: Glucochek/Auto-Analyzer

	N	r^2	r	a	b	$\bar{d}$	s_d	$\bar{d} + 2s_{\bar{d}}$	$s_{\bar{d}}$ 99	$\bar{d}$max
Glucochek insgesamt	450	0.87	0.93	3.27	0.92	11,67%				
(40) - 100 mg%	125	0.63	0.79	14.88	0.79	6.54 mg/dl	13.12 mg/dl	32.73 mg/dl	3.03 mg/dl	9.57 mg/dl
101 - 150 mg%	145	0.38	0.62	-8.38	1.04	3.36 mg/dl	21.00 mg/dl	45.36 mg/dl	4.50 mg/dl	7.86 mg/dl
151 - 200 mg%	77	0.28	0.53	9.38	0.89	9.53 mg/dl	18.69 mg/dl	46.91 mg/dl	5.60 mg/dl	15.13 mg/dl
201 -(400)mg%	103	0.42	0.65	63.39	0.70	12.39 mg/dl	47.24 mg/dl	106.87 mg/dl	12.13 mg/dl	24.52 mg/dl
Glucochek A	150	0.87	0.93	3.23	0.93	10.70%				
Glucochek B	150	0.89	0.94	15.41	0.84	12.27%				
Glucochek C	150	0.86	0.93	2.97	0.96	12.06%				
MTA X	150	0.98	0.99	7.86	0.88	6.66%	7.90%			
MTA Y	150	0.80	0.89	7.33	0.93	14,72%	14,02%			
MTA Z	150	0.90	0.95	-1.01	0.93	13,65%	9.31%			
Hyposerie	27	0.92	0.96	3.33	0.93	1.52%	4.04%			

N = Anzahl der jeweils untersuchten Proben

r^2 = Bestimmtheitsmaß, mit dem die Varianzen der x-Werte die Varianzen der y-Werte bedingen

r = Korrelationskoeffizient

a; b = Koeffizienten der Gleichung für die Regressionsgerade $y = a + bx$

$\bar{d}$ = durchschnittliche Abweichung der y-Werte von den x-Werten ($\bar{d} = \frac{1}{n} \quad x - y$)

s_d = Standardabweichung von $\bar{d}$

$\bar{d} + 2s_{\bar{d}}$ = max. Abweichung für mehr als 97,7% der Werte

$s_{\bar{d}}$ 99 = Standardfehler von $\bar{d}$ für 99 v.H.

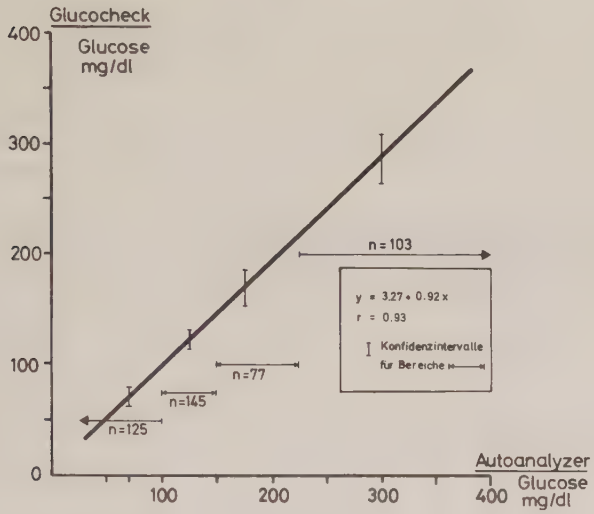
$\bar{d}$max = obere Grenze des Konfidenzintervalls für die durchschnittliche Abweichung $\bar{d}$ für 99 v.H.

A, B, C = Bezeichnung der 3 Geräte

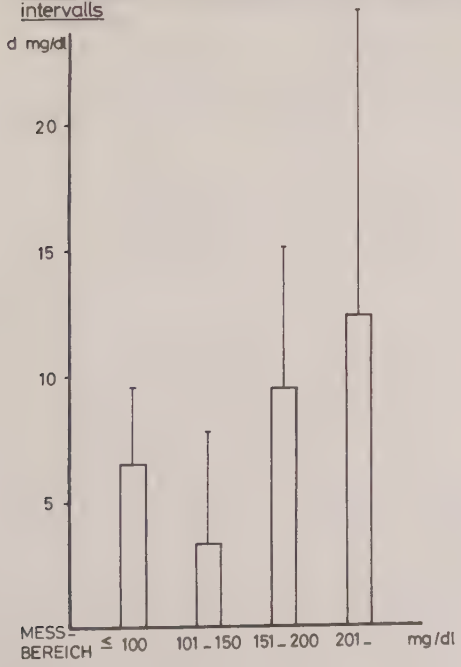
X, Y, Z = Bezeichnung der 3 MTA

SIMULTANE BLUTGLUCOSE - BESTIMMUNG MIT AUTOANALYZER TECHNIKON UND MIT DEM GLUCOCHECK - GERÄT

n = 450



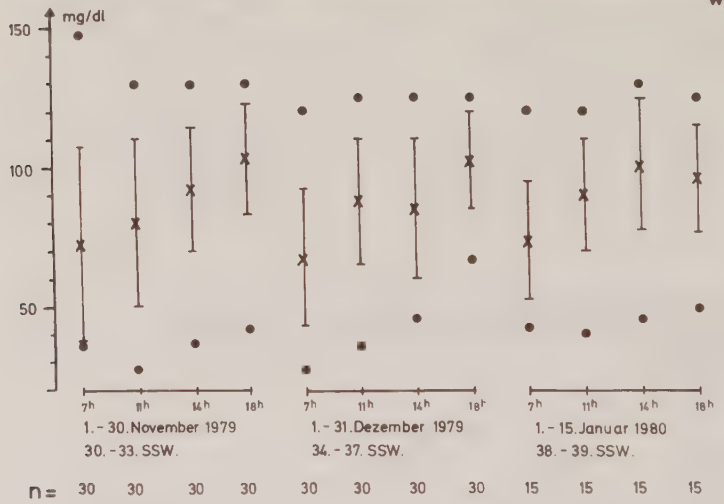
Durchschnittliche Abweichung Glucocheck-Autoanalyzer für verschiedene Meßbereiche mit oberer Grenze des Konfidenzintervalls



Blutglucose - Spiegel: Selbst - Kontrolle durch Patientin M. T.

November '79 - Januar '80 (30. - 39. SSW.)

Bestimmung des Tagesprofils; Mittelwerte (x) ± SD (I) und Maximal- bzw. Minimal-werte (•)



Literaturverzeichnis

1. Belser, F.G.: Blutzuckerselbstabnahme für ambulante Tagesprofile.Schweiz.med.Wschnr.109,1110-1114(1979)
ders.: Eine neue Möglichkeit zur ambulanten Blutzuckerbestimmung (Glukoquantmethode im Hämolysat).Schweiz. Rundschau Med. (PRAXIS)68,Nr.25,817-820(1979)

2. Borthwick,L.J.,Ross,I.S.:Performance of Blood-Glucose Meters.The Lancet, April 28,1979,924

3. Brudenell,M.,and Beard,R.Clinics in Endocrinology and Metabolism 1972, 1,673

4. Cahill,G.F.,Etzwiler,D.D.,Freinkel,N.: 'Control' and Diabetes.N.Eng.J.Med.294, 1004-1005(1977)

5. Constam,Gr.: Zur Spätprognose des Diabetes mellitus. Helv.med.Acta 32,287 (1965)

6. Day,J.L.,Archer,A.G.,Metcalfe,J.: Performance of Home Blood-Glucose Meters. The Lancet,July7,1979,40

7. Erstes Symposion der Deutschen Diabetes Gesellschaft, Freiburg (1979), mdl. Mitteilung von Berger, Düsseldorf

8. Kritz,H.,Koller,W.,Regal,H.,Taubald,C.,Irsigler,K.: Blutzuckerselbstabnahme. Verbesserung der Diabeteseinstellung durch ambulante Tagesprofile.Med.Klin. 74,Nr.8,267-271,(1979)

9. Malone,J.I.,Rosenbloom,A.L.,Grgic,A.,Weber,F.T.: The role of urine sugar in diabetic management. Am.J.Dis.Child.130,1324-1327,(1976)

10. Marble,A.: The natural history of diabetes. Hormone an Metabolic Research,Suppl.4,Thieme, Stuttgart 1974

11. Marks,H.H.,Krall,L.P.,White,P. in: Marble,A.,White,P., Bradley,R.F.,Krall,L.P.: Diabetes mellitus,11.Aufl. Philadelphia(1971)10-33

12. Mehnert,H.,Schöffling,K.: Diabetologie in Klinik und Praxis, Stuttgart 1974

13. De Nobel,E., Van den Burgt,I.,Van't Laar,A.: Preservation of Blood-Glucose Stripes. The Lancet,December 22/29,1979, 1365f

14. Peacock,I.,Hunter,J.C.,Walford,S.,Allison,S.P.,Davison,J., Clarke,P.,Symonds,E.M.,Tattersall,R.B.: Self-monitoring of blood glucose in diabetic pregnancy. British Medical Journal,1979,2, 1333-1336

15. Peterson,C.M.,Jones,R.L.,Dupuis,A.,Levine,B.S.,Bernstein,R., O'Shea,M.: Feasibility of Improved Blood Glucose in Patients with Insulin-dependent Diabetes Mellitus. Diabetes Care, Vol.2,No.4 (July-August 1979)

16. Pirart,J.: Diabetes Mellitus and Its Degenerative Complications: A Prospective Study of 4400 Patients Observed between 1947 and 1973. Diabetes Care 1, 168-188 und 1, 252-263 (1978)

17. Raskin,P.: Treatment of Diabetes Mellitus: The Future. Progress in Endocrinology and Metabolism,Vol.28,No.7 (July)1979

18. Schliack,V.: Die Verbreitung des Diabetes mellitus: Häufigkeit und Vorkommen in Europa und Amerika. In: Handbuch des Diabetes mellitus hrsg.von E.F. Pfeiffer, München (1971) 333 ff

19. Schulz,F.: Zeittafel zur Geschichte des Diabetes mellitus. In: Mehnert,H.,Schöffling,K. (Hrsg.): Diabetologie in Klinik und Praxis, Stuttgart 1974

20. Skyler,J.S.,Lasky,I.A.,Skyler,I.D.,Robertson,E.G.,Mintz,D.H.: Home Blood Glucose Monitoring as an Aid in Diabetic Management. Diabetes Care,Vol.1,No.3,May-June 1978

21. Sönksen,P.H.,Judd,S.L.,Lowy,C.: Home Monitoring of Blood Glucose.Method for Improving Diabetic Control.The Lancet, April 8,1978,729-732

22. Sönksen,P.H.,Judd.S.L.,Barnard,R.,Lowy,C.: Evaluation of a pocket blood glucose meter (Glucochek) in clinical practice. Proc.of the 10th IDF Meeting,Vienne,Austria (1979)

23. Tattersall,R.B.: Home Blood Glucose Monitoring. Diabetologia 16, 71-74 (1979)

24. Tchobroutsky,G.: Relation of diabetic control to development of microvascular complications. Diabetologia 15, 143-152 (1978)

25. Walford,S.,Allison,S.P.,Gale,E.A.M.,Tattersall,R.B.: Self-monitoring of Blood Glucose.Improvement of Diabetic Control. The Lancet April 8,1978, 732-735

26. Winter,R.J.,Traisman,H.S.,Green,O.C.: Glucosuria in Children with Diabetes: Advantages of the 2-Drop Clinitest Method. Diabetes Care 2,No.4 (July-August 1979)

Herrn Professor Dr. med. Michael B e r g e r
möchte ich für die Überlassung des Themas und die außerordentlich intensive und herzliche Betreuung bei der Abfassung der Arbeit danken.

L e b e n s l a u f

Geb. am 15.9.1954	*in Herford*
1961 - 1965	*Volksschule in Düsseldorf und Paderborn*
1965 - 1970	*Besuch des Staatl. altsprachlichen Gymnasiums Theodorianum in Paderborn*
1970 - 1973	*Besuch des Rethelgymnasiums in Düsseldorf*
Mai 1973	*Abitur am Rethelgymnasium in Düsseldorf*
Oktober 1973 - August 1979	*Studium der Medizin in Düsseldorf*
Oktober 1975 - August 1979	*Studium der Psychologie in Düsseldorf*
19.11.1979	*Bestehen der Ärztl. Prüfung (Staatsexamen)*
19.12.1979	*Approbation*
Seit dem 1.1.1980	*als Assistenzarzt im Rhein. Landeskrankenhaus Langenfeld*